Lane Medical Library

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Giessen.
Direktor: Geheimrat Prof. Dr. Geppert.

Jodausscheidung nach Einspritzung von Jodopyrin ins Blut.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

veterinärmedizinischen Fakultät

der

Hessischen Ludwigs-Universität

zu

Giessen

vorgelegt von

Friedrich Terbrüggen
approbierter Tierarzt
aus Hagen in Westf.

Giessen 1926

Verlagsdruckerei Albin Klein in Giessen
vorm. Wilh. Keller, gegr. 1788

53

Gedruckt mit Genehmigung der veterinärmedizinischen Fakultät zu Giessen.
Referent: Geh. Medizinalrat Prof. Dr. Geppert.

Es ist bekannt, daß nach Eingabe von Jodkalium und verschiedenen Jodpräparaten der größte Teil des darin enthaltenen Jodes als Jodkali im Urin erscheint und zwar sind etwa $^4/_5$ des eingegebenen Jodes, manchmal auch mehr, im Urin nachweisbar. So sei kurz angeführt, daß beispielsweise nach Eingabe von Dijodyl, einer jodierten Fettsäure, das Jod als Jodkali im Urin erscheint. Aehnlich liegen die Verhältnisse bei Jodeiweiß und ähnlichen Präparaten.[1]) Doch gibt es Ausnahmen, von denen wohl die wichtigste das praktisch viel gebrauchte Yatren darstellt. Hier ist das Jod an einen Benzolkern gebunden (Yatren ist O-Oxyjodsulfon-Benzolpyridin). Wird dieses einverleibt, so erscheint das Jod nicht als Jodkali, sondern wahrscheinlich als Yatren.[2]) Unter diesen Umständen entstand die Frage, ob andere am Benzolkerne jodierte Mittel sich ähnlich wie das Yatren verhalten würden. Von diesen wird am meisten gebraucht das Jodopyrin. Hier ist das Jod an die dem Pyrazolon angegliederte Phenylgruppe gebunden. Es ist nun bereits in der Arbeit von Bullach im Pharmakologischen Institut untersucht worden, wie sich die Jodausscheidung nach Eingabe von Jodopyrin per os stellt. Die Versuche ergaben im einzelnen folgende Resultate:

Im ersten Versuch wurde 1 gr Jodopyrin gleich 400 mg Jod eingegeben. Es werden 81% des als Jodopyrin eingegebenen Jodes im Urin wieder gefunden, also ebensoviel, wie nach Eingabe einer entsprechenden Jodkalimenge und zwar waren sicher 74% als Jodkali ausgeschieden.

---

[1]) Siehe Dissertation von Marcus Bullach: Jodausscheidungen nach Eingabe von Jodopyrin. Giessen 1926.

[2]) Siehe Hermann Dissertation 1926. Ueber Jodausscheidung nach Yatreneinspritzung.

In der zweiten Reihe werden 0,5 gr Jodopyrin entsprechend 200 mg Jod eingegeben. Es wurden ausgeschieden 80% des eingegebenen Jodes und zwar als Jodkali. In einer letzten Reihe wurden 0,25 gr Jodopyrin entsprechend 100 mg Jod eingegeben. Ausgeschieden wurden 83% des eingegebenen Jodes, wovon sicher 75% als Jodkali vorhanden waren.

Aus den Versuchen ergibt sich, daß sicher die Hauptmenge des Jodes als Jodkali wieder ausgeschieden wird, das als Jodopyrin per os gegeben war. Ob die geringen Differenzen zwischen dem Gesamtjodgehalte des Urins und dem als Jodkali nachgewiesenen Teil auf Ausscheidung von Jodopyrin oder jodierten organischen Körpern beruhen, konnte nicht ermittelt werden. Bei diesen Versuchen bestand die Möglichkeit, daß das Jodopyrin bereits im Darm zersetzt wurde, sodaß das Jod als Jodkali bereits in den Körper eintrat. Da nun die Frage, ob der Körper als solcher imstande ist, eine am Benzyl gebundene Jodmenge abzuspalten, großes Interesse hat, blieb zur Entscheidung dieser Frage der Weg der Injektion übrig und zwar erschien es von vornherein am zweckmäßigsten, die Injektion ins Blut vorzunehmen. Aus dem Dargelegten ergibt sich der Plan meiner Untersuchungen.

Ein bestimmtes Quantum Jodopyrin wurde in Lösung einem Hunde zuerst einmal in eine Vene und dann später nach Ablauf des ersten Versuchs zentral in eine Arterie gespritzt. Dann mußte bestimmt werden:

1. der Gesamtjodgehalt des Urins,
2. der Gehalt desselben an Jodkali.

Ich begann mit einigen Vorversuchen, um festzustellen, mit welcher Genauigkeit sich Jodopyrin im Urin nachweisen läßt. (Siehe auch die entsprechenden Versuche in der zitierten Arbeit von Bullach.) Nach mehreren Vorversuchen kamen wir auf folgende Methode:

1. Versuch.

10 mg Jod als Jodkali, 10ccm Urin und 3ccm einer 10-prozentigen Kalilaugelösung werden in einer Nickelschale scharf eingedampft und dann mit Wasser durch Kochen aufgelöst. Nach dem Erkalten wird durch ein kleines Filter abfiltriert und die Schale mit verdünnter Schwefelsäure und Gummiwischer ausgewaschen und dann weiter mit Wasser verdünnt. Das

Filter wird nun mit dieser Schwefelsäure und Wasser gut ausgewaschen. Das Filtrat nach Ansäuerung ausgeschüttelt mit KNO_2 und ergibt 10 mg Jod, also keinen Verlust an Jod.

2. Versuch.

In gleicher Weise ergibt 9,95 mg Jod.

3. Versuch.

Urin mit sehr hohem spezifischen Gewicht wird dreimal eingedampft, da nach der ersten Eindampfung die wässerige Lösung gefärbt war, und ergibt nach obiger Methode 9,8 mg Jod.

4. Versuch.

25 mg Jodopyrin gleich 10 mg Jod in 10 ccm Urin und 3 ccm Kalilauge eingedampft nach obiger Methode ergibt 8,85 mg Jod, also wird das Jod mit einem Fehlen von etwa 10% wieder erhalten. Auf eine weitere Methode komme ich unten zu sprechen.

Gelingt es nicht, beim ersten Eindampfen von Urin mit Kalilauge eine wasserklare Flüssigkeit zu gewinnen, so muß noch einmal und evtl. noch ein drittes Mal eingedampft werden. Ferner erwies es sich als vorteilhaft, größere Mengen Urin zu verwenden, nämlich bis zu 50 ccm, selbstverständlich unter Zusatz einer entsprechenden Menge Kalilauge.

Im übrigen ergaben unsere Versuche, daß Jodopyrin durch großen Ueberschuß von Kaliumnitrit in schwefelsaurer Lösung sich quantitativ zu Jod zerlegen läßt. Es wurden angewandt 25 mg Jodopyrin in 30 ccm heißem Wasser gelöst, und ergaben nach dem Erkalten auf Zusatz von verdünnter Schwefelsäure und ca. 5prozentiger KNO_2 10 mg Jod.

Dagegen gelingt es nicht, bei Anwendung von H_2O_2 auch in größerer Konzentration Jod aus Jodopyrin frei zu machen. Infolgedessen wurden beide Methoden neben der oben genannten Veraschung ausgeführt. Stimmen beide Methoden, so ist alles nachgewiesene Jod als Jodkalium vorhanden.

Außer dieser Methode wurde entsprechend den Versuchen im Pharmakologischen Institut zur Joduntersuchung im Urin noch eine neue Methode angewandt, die jedoch nur Jodkali (nicht aber Jodopyrin und Yatren) nachweist. Eine ausführliche Darlegung findet sich in der Dissertation von Köller:[3])

[3]) Köller: Dissertation. Ueber die Ausscheidung von Jod nach Einspritzung von Yatren ins Blut. Giessen 1926.

„Auf 100 ccm Urin werden 10 ccm 10prozentige Kalilauge genommen, andererseits werden 6 Spatel Tierkohle (10 gr) mit 50 ccm 10prozentiger Kalilauge angefeuchtet. Bei diesen Versuchen waren in 100 ccm Urin 10 mg Jod als Jodkalium gelöst. Nach Schüttelung mit der Tierkohle wird die Hälfte der angewandten Flüssigkeit abfiltriert und nach Ansäuerung mit KNO_2 versetzt, alsdann mit Schwefelkohlenstoff ausgeschüttelt und titriert mit $^1/_{127}$ Normal-Natriumthiosulfatlösung (1 ccm gleich 1 mg Jod). Man kann auch nach Ansäuerung mit H_2O_2 ausschütteln, doch ist es erforderlich, die Ausschüttelung mehrfach nach Zusatz neuer Mengen H_2O_2 und H_2SO_4 zu wiederholen. Bei Anwendung von 20 mg Jod (als Jodkalium) erhielten wir in mehrfachen Versuchen alles angewandte Jod restlos wieder. Hinzugefügt sei, daß, wenn vorher die Kohle nicht ausreichend alkalisch gemacht ist, kleine Quantitäten Jodkali in ihr zurückgehalten werden. Bei den ursprünglichen Versuchen wurde die Kohle mit 25 ccm Normalkalilauge (5,6%) versetzt, und dabei erhielten wir statt 4 mg Jod 8,35 mg, 9,2 und 9,0 mg Jod, also Fehler von 10 und mehr Prozent gegenüber den obengenannten Proben.' Im Folgenden ist stets diese Methode angewandt.

Ich gehe nunmehr zu meinen Versuchen über. Ein etwa dreijähriger Hund vom Gewicht von ca. $8^1/_2$ kg erhielt 0,1 Jodopyrin gleich 40 mg Jod in eine Vene injiziert.

I. Versuchsreihe.

1. Tag: Es wurde überhaupt kein Harn abgesetzt, ebenso kein Stuhl. Der Hund war sehr unruhig und hatte eine Körpertemperatur von 38,8°.

2. Tag: Der Hund setzte 350 ccm Harn ab vom spezifischen Gewicht 1025. Mit Hilfe der Benzidinprobe wurde reichlich Blut im Harn nachgewiesen. Der Kot war zunächst fest, nachher ganz dünnflüssig, von üblem Geruch und von grasgrüner Farbe.

Die Verschung gab folgendes Resultat: Es wurden nachgewiesen in 50 ccm 2,4 mg Jod, demnach im ganzen 16,7 mg, das ist 42% von der Gesamtgabe.

Die Ausschüttelung mit KNO_2 ergab in 50 ccm 2,1 mg Jod, also im ganzen 14,7 mg, gleich 36,8% der Gesamtgabe. Die Ausschüttelung mit H_2O_2 2,4 mg in 50 ccm, im ganzen 16,7 mg Jod gleich 42% der Gesamtmenge.

3. Tag: Ausgeschieden: 220 ccm Harn, spezifisches Gewicht 1044.

Veraschung: In 50 ccm Harn . . . . . 0,55 mg Jod
im ganzen . . . . . 2,4 mg Jod
gleich 6% der Gesamtgabe.

Ausschüttelung mit KNO_2:
in 50 ccm . . . . . 0,45 mg Jod
im ganzen . . . . . 1,98 mg Jod
gleich 5% der Gesamtgabe.

Ausschüttelung mit H_2O_2:
in 50 ccm . . . . . 0,4 mg Jod
im ganzen . . . . . 1,8 mg Jod
gleich 4,5% der Gesamtgabe.

4. Tag: Ausgeschieden: 250 ccm, spezifisches Gewicht 1017.

Veraschung: In 50 ccm . . . . . 0,62 mg Jod
im ganzen . . . . . 3,10 mg Jod
gleich 7,75% der Gesamtgabe.

Ausschüttelung mit KNO_2:
in 50 ccm . . . . . 0,5 mg Jod
im ganzen . . . . . 2,5 mg Jod
gleich 6,25% der Gesamtgabe.

Ausschüttelung mit H_2O_2:
in 50 ccm . . . . . 0,7 mg Jod
im ganzen . . . . . 3,5 mg Jod
gleich 8,75% der Gesamtgabe.

5. Tag: Ausgeschieden: 340 ccm, spezifisches Gewicht 1016. Alle Proben sind negativ.

Gesamtausscheidung:

Nach obigem scheidet der Hund 4 Tage lang Jod aus und stellte sich die Gesamtausscheidung folgendermaßen:

Veraschung	mit KNO_2	mit H_2O_2
55,75%	48,05%	55,25%

Offenbar ist im vorliegenden Fall alles Jod, das ausgeschieden wurde, als Jodkalium ausgeschieden. Denn die Ziffern der Veraschung und der Ausschüttelung mit H_2O_2 stimmen genau überein.

II. Versuchsreihe.

Einem anderen dreijährigen Hund von ca. $3^1/_2$ kg Gewicht

wurden 33 mg Jodopyrin gleich 13,2 mg Jod in die Femoralis langsam zentral injiziert. Die Lösung war in 0,9prozentiger Kochsalzlösung erfolgt.

1. Tag: Der Hund zeigt keinerlei Beschwerden, ist munter, der Kot gut geformt und der Harn klar und vom spezifischen Gewicht 1009. Abgesetzt sind 220 ccm.

Veraschung: In 16 ccm . . . . . 0,55 mg Jod
im ganzen . . . . . 7,56 mg Jod
gleich 57,2% der Gesamtgabe.

Ausschüttelung mit KNO_2:
in 50 ccm . . . . . 1 mg Jod
im ganzen . . . . . 4,4 mg Jod
gleich 33,3% der Gesamtgabe.

Ausschüttelung mit H_2O_2:
in 50 ccm . . . . . 0,92 mg Jod
im ganzen . . . . . 4,05 mg Jod
gleich 30,7% der Gesamtgabe.

2. Tag: Ausgeschieden: 310 ccm spezifisches Gewicht 1011.

Veraschung: In 100 ccm . . . . . 0,6 mg Jod
im ganzen . . . . . 1,86 mg Jod
gleich 14,1% der Gesamtgabe.

Ausschüttelung mit KNO_2:
in 50 ccm . . . . . 0,6 mg Jod
im ganzen . . . . . 1,86 mg Jod
gleich 14,1% der Gesamtgabe.

Ausschüttelung mit H_2O_2:
in 50 ccm . . . . . 0,64 mg Jod
im ganzen . . . . . 1,9 mg Jod
gleich 14,8% der Gesamtgabe.

3. Tag: Ausgeschieden: 300 ccm, spezifisches Gewicht 1016. In der Gesamtmenge sind noch 0,36 mg Jod, gleich 2,7% der Gesamtgabe enthalten bei der Veraschung. Bei der Ausschüttelung mit KNO_2 gibt es nur eine schwache Rotfärbung, die unfiltrierbar ist. Ausschüttelung mit H_2O_2 ist negativ.

4. Tag: Ausgeschieden: 340 ccm, spezifisches Gewicht 1013. Es wird nur die Veraschung ausgeführt: Im ganzen 0,272 mg, gleich 2,06% der Gesamtgabe.

5. Tag: Ausgeschieden: 100 ccm, spezifisches Gewicht 1012. Auch die Veraschung war negativ.

Gesamtausscheidung in %.

Veraschung	Ausschüttelung mit KNO_2	Ausschüttelung mit H_2O_2
76,06%	47,4%	45,5%

In diesem Versuch ergibt die Veraschung eine etwas größere Jodausscheidung, als die Ausschüttelung mit KNO_2 und H_2O_2 Doch tritt diese Differenz nur am ersten Tage auf. Offenbar ist auch hier der größte Teil des Jodes als Jodkali ausgeschieden, doch ist nach dem Resulat der Veraschung die Möglichkeit vorhanden, daß es zum geringen Teil in organischer Bindung ausgeschieden wurde.

III. Versuchsreihe.

Einem Hund von $4^1/_2$ kg Gewicht wurden in die Arterie femoralis zentral 33 mg Jodopyrin, gleich 13,2 mg Jod, injiziert. Folgen traten nicht auf.

1. Tag: Ausgeschieden: 600 ccm, spezifisches Gewicht 1016.

Veraschung: In 600 ccm . . . . . 6,6 mg Jod
gleich 50% der Gesamtgabe.

Ausschüttelung mit KNO_2:
in 600 ccm . . . . . 6,22 mg Jod
gleich 47,25% der Gesamtgabe.

Ausschüttelung mit H_2O_2:
in 600 ccm . . . . . 6,6 mg Jod
gleich 50% der Gesamtgabe.

2. Tag: Ausgeschieden: 610 ccm, spezifisches Gewicht 1013.

Veraschung: In 610 ccm . . . . . 4,27 mg Jod
gleich 32,3% der Gesamtgabe.

Ausschüttelung mit KNO_2:
in 610 ccm . . . . . 3,6 mg Jod
gleich 27,2% der Gesamtgabe.

Ausschüttelung mit H_2O_2:
in 610 ccm . . . . . 3,9 mg Jod
gleich 29,5% der Gesamtgabe

3. Tag: Ausgeschieden: 600 ccm, spezifisches Gewicht 1011.

Veraschung: In 600 ccm . . . . . 1,2 mg Jod gleich 9% der Gesamtgabe.

Ausschüttelung mit KNO_2: ergibt nur eine schwache Rotfärbung, die untitrierbar ist.

Ausschüttelung mit H_2O_2: negativ.

4. Tag: Ausgeschieden: 300 ccm, spezifisches Gewicht 1012.

Auch die Veraschung ist negativ.

Gesamtergebnis in %.

Veraschung	Ausschüttelung mit KNO_2	mit H_2O_2
91,3%	74,45%	79,5%

Ich fasse meine Resultate in folgenden Tabellen zusammen:

1. Injektion.

Injiziert intravenös 0,1 Jodopyrin = 40 mg Jod.

Tage	Menge Spez. Gewicht	Veraschung	Ausschüttelung mit KNO_2	Ausschüttelung mit H_2O_2
1. Tag		kein Harn ausgeschieden		
2. Tag	350 ccm 1025	16,7 mg = 42 %	14,7 mg = 36,8 %	16,7 mg = 42 %
3. Tag	220 cm 1044	2,4 mg = 6 %	2,0 = 5 %	1,8 mg = 4,5 %
4. Tag	250 ccm 1017	3,10 mg = 7,75 %	2,5 mg = 6,25 %	3,5 mg = 8,75 %
5. Tag		alle Proben negativ		
Gesamtausscheidung		55,75 %	48,05 %	55,25 %

2. Injektion.

Injiziert zentral in die Femoralis 33 mg Jodopyrin = 13,2 mg Jod.

Tage	Menge Spez Gewicht	Veraschung	Ausschüttelung mit KNO_2	Ausschüttelung mit H_2O_2
1. Tag	220 ccm 1009	7,56 mg = 57,2 %	4,4 mg = 33,3 %	4,05 mg = 30,7 %

Tage	Menge Spez. Gewicht	Veraschung	Ausschüttelung mit KNO_2	Ausschüttelung H_2O_2
2. Tag	310 ccm 1011	1,86 mg=14,1%	1,86 mg = 14,1 %	1,9 mg = 14,8%
3. Tag	300 ccm 1016	0,36 mg = 2,7 %	schwache Rotfärbung, untitrierbar.	negativ
4. Tag	340 ccm 1013	0,272 mg = 2,06 %		
5. Tag	alle Proben negativ			
Gesamtausscheidung		76,06 %	47,4 %	45,5 %

3. Injektion.

Injiziert in die Arterie femoralis 33 mg Jodopyrin = 13,2 mg Jod.

Tage	Menge Spez. Gewicht	veraschen	Ausschüttelung mit KNO_2	Ausschüttelung mit H_2O_2
1. Tag	600 ccm 1016	6,6 mg = 50 %	6,2 mg = 47,25 %	6,6 mg = 50 %
2. Tag	610 ccm 1013	4,27 mg=32,3%	3,6 mg = 27,2 %	3,9 mg = 29,5%
3. Tag	600 ccm 1011	1,2 mg = 9 %	untitrierbar	negativ
4. Tag	300 ccm 1012	Alle Proben sind negativ		
Gesamtausscheidung		91,3 %	74,45 %	79,5 %

Als Hauptresultat der Arbeit ergibt sich, daß auch bei der Einspritzung ins Blut von Vene oder Arterie das Jodopyrin als Jodkali im Urin erscheint. Eine Abweichung nicht bedeutenden Grades von diesem Resultat ist nur an zwei Tagen beobachtet worden, an den anderen Tagen stimmten Veraschung und Ausschüttelung überein. Dabei schwankte die Quantität des ausgeschiedenen Jodes im Verhältnis zum eingespritzten zwischen 50—90 Prozent. Wenn dabei in der ersten Reihe nur 50 Prozent ausgeschieden wurden, so ist das wohl darauf zurückzuführen, daß sich Diarrhoe mit Grünfärbung des Stuhles einstellte, also

eine Ausfuhr von Jodopyrin auf diesem Wege erfolgte. Eine Nierenreizung ist nur am ersten Tage der Injektion in die Vene erfolgt, bei Injektionen in die Arterie überhaupt nicht. Die Jodausscheidung zog sch über 4—5 Tage hin und erfolgte am ersten Tage die Hauptscheidung.

Zum Schluß gestatte ich mir Herrn Geheimrat Prof. Dr. Geppert, sowie Herrn Apotheker Lüttringhaus, Assistent des Pharmakologischen Institutes, meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Ich, Friedrich Terbrüggen, wurde am 15. April 1900 zu Hagen in Westfalen geboren. Dort besuchte ich die Volksschule und das Realgymnasium bis zu meinem Eintritt in das Heer im Juni 1918, nachdem ich die Notreifeprüfung abgelegt hatte. Von April 1919 bis Mai 1921 war ich in der Landwirtschaft tätig und studierte dann vom Sommersemester 1921 bis Sommer 1922 Landwirtschaft an der Albertus-Universität in Königsberg i. Pr. Vom Wintersemester 1922/23 wandte ich mich dem Veterinärmedizinischen Studium zu und legte im Winter 1924 mein Physikum ab. Während meiner veterinärmedizinischen Studienzeit besuchte ich die Universität Gießen und die Tierärztliche Hochschule zu Hannover. Tierärztliche Vorprüfung sowie die tierärztliche Prüfung legte ich in Gießen ab.